

• 综述 •

酮类化合物的研究进展

王丽莉¹, 刘黄刚², 张铁军^{1*}

(1 天津药物研究院中药现代研究部, 天津 300193; 2 天津中医药大学中药学院, 天津 300193)

摘要: 酮是近年研究较多且具有一定开发前景的天然活性成分。天然存在的 酮数目虽然有限, 但由于氧化程度的不同和取代位置的变化而产生了许多不同的结构, 尤其是具有异戊烯基及其衍生物的 酮类化合物的活性更好。以 酮为母核进行的一系列合成衍生物的研究具有较好的应用开发潜力。对近 5 年来国内外 酮类化合物的研究, 包括药理活性、合成以及构效关系等进行了综述, 为该化合物的开发和应用提供一定的参考。

关键词: 酮类化合物; 药理活性; 构效关系

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)07-1196-11

Advances in studies on xanthenes

WANG Li-li¹, LIU Huang-gang², ZHANG Tie-jun¹

(1 Department of Modern Chinese Materia Medica, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

2 School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Key words: xanthenes; pharmacological activities; constructure-activity relationship

酮又称苯并色原酮, 是近代天然产物中的一类重要活性成分。植物中的 酮类化合物主要由苯甲酮转化而来^[1], 多分布于龙胆科、藤黄科、远志科、桑科和豆科。对 酮的研究始于 20 世纪 60 年代, 已经从许多科属的植物中提取分离得到多种 酮类化合物, 并与药理学紧密结合, 筛选出具有多种生物活性的 酮类先导化合物。本文对(2005—2009 年)近 5 年来在该领域的研究进展进行综述。

1 酮类新化合物

近 5 年新发现的天然 酮类化合物达 118 个, 其中简单 酮 15 个, 异戊烯基 酮 56 个, 笼状 酮 25 个, 双 酮 5 个以及 酮苷 17 个。

1.1 简单 酮: 简单 酮类化合物按其氧化程度的不同可分为二氧化、三氧化、四氧化、五氧化和六氧化 酮。从 *Allanblackia monticola* Staner L. C 中分离得到 3, 6, 7 三羟基-1-甲氧基 酮(1)^[2]; 从柘藤 *Cudrania fruticosa* (Roxb.) Wight et Kurz 根中分离得到 2, 3, 7 三羟基-5-甲氧基 酮(2)^[3]; 从大叶山竹子 *Garcinia xanthochymus* Hook. f. ex T. Anders 树皮中分离得到 1, 2, 5 三羟基-6-甲氧基 酮(3)和 1, 4, 6 三羟基-3-甲氧基 酮(4)^[4]; 从金丝桃 *Hypericum chinense* L 叶和茎中分离得到 4, 6 二羟基-2, 3-二甲氧基 酮(5)、2, 6 二羟基-3, 4 二甲氧基 酮(6)、6-羟基-2, 3, 4-三甲氧基 酮(7)、3, 6 二羟基-1, 2 二甲氧基 酮(8)、4, 7 二羟基-2, 3 二甲氧基 酮(9)和 3, 7 二羟基-2, 4 二甲氧基 酮(10)^[5]; 从 *Mesua daphnifolia* (Guttiferae) 中分离得到 1, 3, 5 三羟基-4-甲氧基 酮(11)^[6]; 从 *Securidaca longepedunculata* (Fresen.) 根茎中

分离得到 1, 5 二羟基-2, 3, 6, 7, 8 五甲氧基 酮(12)^[7]; 从中国南海红树林真菌 *Penicillium* sp 中分离得到两个带有羧基取代的 酮类化合物 8-甲酯基-1-羟基-9-氧代-9H-夹氧杂蒽-3-羧酸(13)和 8-甲氧基-9-氧代-9H-夹氧杂蒽-1, 6 二羧酸甲酯(14)^[8]; 从 *Vismia laurentii* De Wild 根中分离得到化合物 laurentixanthone B(15)^[9]。

1.2 异戊烯基 酮: 异戊烯基 酮类化合物按取代的异戊烯基侧链是否成环可分为两类。

1.2.1 未成环异戊烯基 酮类: 从 *Allanblackia monticola* Mildbr. ex Engl 根茎中分离得到 allanxanthone C(16)^[10]; 从红厚壳 *Calophyllum inophyllum* L 植物叶中分离得到 inophyxanthone A(17)^[11]; 从 *Calophyllum pinetorum* Bisse 中分离得到 pinetoxanthone (18)^[12]; 从树状黄牛木 *Crataylum arborescens* Blume 根茎中分离得到 1, 3 二羟基-6, 7 二甲氧基-2, 8 二异戊烯基 酮(19)^[13]; 从黄牛木 *C. cochinchinense* (Lour.) Blume 根中分离得到 5-O-methylcelbixanthone (20)^[14]; cochinchinone A、B(21、22)^[15]; 从柘藤根中分离得到 1, 6, 7 三羟基-2-(1, 1-二甲基-2-丙烯基)-3-甲氧基 酮(23)^[13]; 从柘 *Cudrania tricuspidata* (Carr.) Bur. ex Lavalley 根中分离得到 1, 3, 6, 7 四羟基-2-(3-甲基丁醇-2-烯基)-8-(2-甲基丁醇-3-烯-2-炔基)-9H-烯-9 酮(24)^[16]; 从 *Garcinia canthayana* (K. Schum.) M. Turner & P. F. Stevens 叶和树干中分离得到 4-(1, 1-二甲基丙烷-2-烯基)-1, 3, 5, 8 四羟基 酮(25)^[17]; 从云树 *G. cowa* Roxb 茎中分离得到 1, 5, 6 三羟基-3-甲氧基-4-(3-羟基-3-甲氧基丁基) 酮(26)^[18]; 从云树果

* 收稿日期: 2009-11-27

作者简介: 王丽莉(1980—), 女, 博士, 主要从事天然产物化学成分研究。 E-mail: WLL1980@126.com

* 通讯作者: 张铁军 E-mail: zhangtj@tjipr.com

实中分离得到 cowaxanthone A、B、E(27~29)^[19];从长裂藤黄 *G. lancilimba* C. Y. Wu ex Y. H. Li 根茎中分离得到1,3-二羟基-5,6-二甲氧基-7-(3-甲基丁醇-2-烯基)-酮(30)和1,3,5-三羟基-6-甲氧基-7-(3-甲基丁醇-2-烯基)-酮(31)^[20];从 *G. mangostana* L. 中分离得到2,6-二羟基-8-甲氧基-5-(3-甲基丁醇-2-烯基)-酮(32)^[21];从 *G. nigrolineata* Planch ex T. Anderson 嫩枝中分离得到nigrolineaxanthone T、U(33,34)^[22];从 *G. polyantha* Oliv. 根茎中分离得到化合物bangangxanthone B(35)^[23];从大叶山竹子树皮中分离得到化合物1,2,7-三羟基-4-(1,1-二甲基丙烯基)-酮(36)^[4];从海洋真菌 *Paecilomyces* sp. 中分离得到paeciloxanthone(37)^[24];从 *Psorospermum molluscum* Hook. f. 中分离得到8-(4'-羟基异戊基)-1,7-二羟基-酮(38)^[25]。

1.2.2 成环异戊烯基 酮类

(1) 吡喃环并 酮:从 *Allanblackia monticola* 植物种子分离得到allanxanthone E(39)^[26];从海洋真菌 *Chaetominum* sp. 中分离得到chaetoxanthone A~C(40~42)^[27];从柘根茎中分离得到1,3,7-三羟基-4-(1,1-二甲基-2-丙烯基)-5,6-(2,2-二甲氧基原烯醇)-酮(43)^[28];从云树茎中分离得到1,5-二羟基-3-甲氧基-6',6'-二甲基-2H-吡喃(2',3':6,7)-4-(3-甲基丁醇-2-烯基)-酮(44)^[118];从云树果实中分离得到cowaxanthone C、D(45,46)^[19];从长裂藤黄根茎中分离得到1,5,6-三羟基-6',6'-二甲基-2H-吡喃(2',3':3,4)-2-(3-甲基丁醇-2-烯基)-酮(47)、1,6,7-三羟基-6',6'-二甲基-2H-吡喃(2',3':3,2)-4-(3-甲基丁醇-2-烯基)-酮(48)^[29]和3,4-二羟基-3,4,7,9,12-五羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃[3,2-b]-烯-6-酮(49)^[20];从 *Garcinia merguensis* Wight 中分离得到5-farnesyltoxyloxanthone B(50)^[30];从 *G. nigrolineata* 嫩枝中分离得到nigrolineaxanthone V(51)和W(52)^[22];从 *G. polyantha* Oliv. 根茎中分离得到bangangxanthone A(53)^[23];从 *G. rigida* Miq. 叶子中分离得到yahyaxanthone(54)^[31];从小球合声木 *Symphonia globulifera* L. f. 种皮中分离得到globuxanthone(55)^[32];从 *Terminalia calciola* H. Perrier 中分离得到termicalciolanone A、B(56,57)^[33];从 *Vismia laurentii* De Wild 根中分离得到laurentixanthone A(58)^[9];从黄牛木茎中分离得到cracorchinchinone(59)^[34]。

(2) 呋喃环并 酮:从红厚壳嫩枝中分离得到caloxanthone N(60)^[35];从柘根中分离得到cudratricusxanthone I(61)^[36];从倒捻子 *Garcinia mangostana* L. 植物果实中分离得到1,2-二氢-1,8,10-三羟基-2-(2-羟基丙烷-2-基)-9-(3-甲基丁醇-2-烯基)-呋喃[3,2- α]-烯-11-酮(62)和6-去氧-7-去甲基-mangostanin(63)^[37];从倒捻子心材中分离得到mangoxanthone(64)^[38];从 *Garcinia scorteichinii* King 果实中分离得到scorteichinones U~X(65~68)^[39];从瓜子金 *Polygala japonica* Houtt. 中分离得到guazijinxanthone(69)^[40];从 *Psorospermum molluscum* 中分离得到3',4'-去氧-4'-chlorpsoroxanthin(70)和psoroxanthin(71)^[25]。

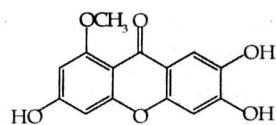
1.3 笼状多异戊烯基 酮:笼状多异戊烯基 酮类化合物主要存在于藤黄科藤黄属植物中,此类化合物不仅其结构特殊,而且多数具有较强的细胞毒活性,现已逐渐引起国内外学者的重视。从黄牛木根中分离得到cochinquinone C、D(72,73)^[15];从橙色藤黄 *Garcinia cambogia* Desr. 植物果实中分离得到oxyguttiferone K(74),它是首次发现经多异戊烯基-二苯甲酮类化合物氧化而来的四环 酮^[41];从 *G. cantleyana* T. C. Whitmore 叶和树干中分离得到cantleyanones A~D(75~78)和7-羟基forbesione(79)^[17];从藤黄 *G. hanburyi* Hook. f. 新鲜果实中分离得到hanburinone(80)^[42];从藤黄树脂中分离得到2个类差向异构体 酮类化合物30-hydroxygambogic acid(81)、(2S)-epimer-30-hydroxygambogic acid(82)^[43]和isogambogenic acid(83)、desoxymorellinin(84)、10-methoxygambogenic acid(85)、10-methoxygambogic acid(86)和10-ethoxygambogic acid(87)^[44];从 *Garcinia scorteichinii* 植物根茎中分离得到scorteichinone L~P(88~92)^[45];从 *G. scorteichinii* 果实中分离得到scorteichinone Q~T(93~96)^[39]。

1.4 双 酮:从 *Aschersonia* sp. BCC 8401 真菌中分离得到ascherxanthone A(97)^[46];从地耳草 *Hypericum japonicum* Thunb. ex Murray 中分离得到jacarelyhyperol D(98)^[47];从海洋真菌 *Monodictys putredinis* 中分离得到monodictyochrome A、B(99,100)^[48];从真菌 *Renicillium vinaceum* 中分离得到具有轴手性的 酮类化合物(aR)-2'-methoxyvinaxanthone(101)^[49]。

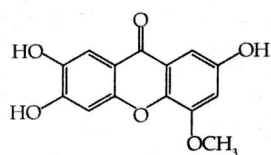
1.5 酮苷:从 *Gentianaella amarella* L. Boemer 中分离得到corymbiferin-3-O- β -D-glucopyranoside(102)和swertia-bisxanthone I-8-O- β -D-glucopyranoside(103)^[50];从 *Gentiana utriculosa* L. 中分离得到lancerin(104),这是首个从该属植物中得到的 酮碳苷类化合物^[51];从香港远志 *Polygala hongkongensis* Hemsl. 全草中分离得到polyhongkongenoside A、B(105,106)^[52];从远志 *P. tenuifolia* Willd. 树皮中分离得到polygalaxanthone VIII~XI(107~110)^[53];从密花远志 *P. tricornis* Gagnep. 根中分离得到tricornoside B~F(111~115)^[54];从抱茎獐牙菜 *Swertia franchetiana* H. Smith 中分离得到化合物7-O-[β -D-吡喃木糖(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃木糖]-1,7,8-三羟基-3-甲氧基-酮(116)^[55];从 *S. speciosa* Willd. 根茎中分离得到6-羟基-3,5-二甲氧基-1-[(6-O- β -D-吡喃木糖- β -D-吡喃葡萄糖)氧代]-9H-烯-9-酮(117)^[56];从蛇胆草 *Tylophora secamoneoides* Tsiang 地上部分中分离得到化合物secamonoside B(118)^[57];从短柱肖菝葜中分离得到肖菝葜苷A(heterosmirnoside A)(119)^[58]。以上 酮类化合物的结构式见图1。

2 药理活性研究

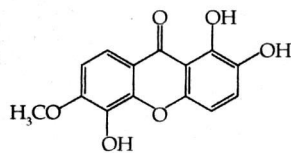
2.1 抗肿瘤:近年来对 酮类化合物的抗肿瘤活性研究较多,该类化合物可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、影响肿瘤细胞周期、增加致癌物质解毒以及具有化学预防作用从而达到抗肿瘤的功效。



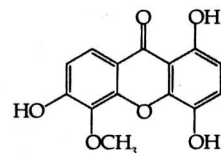
1



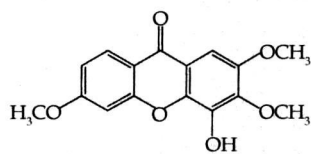
2



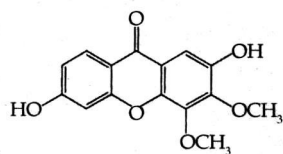
3



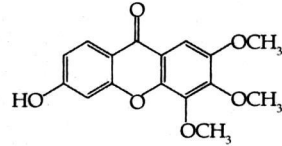
4



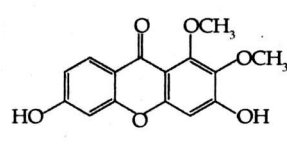
5



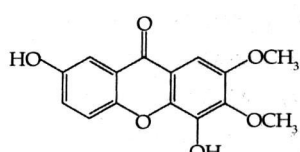
6



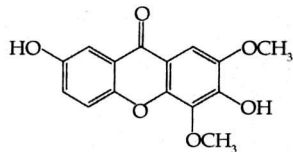
7



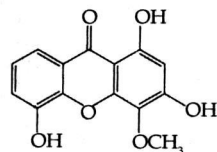
8



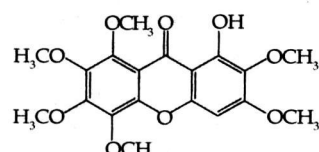
9



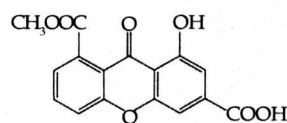
10



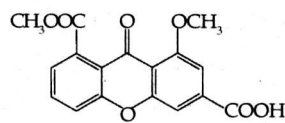
11



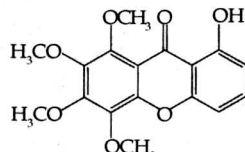
12



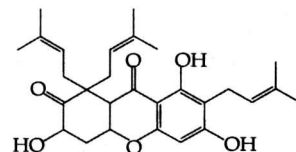
13



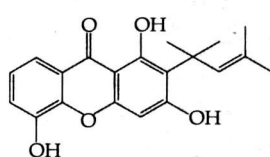
14



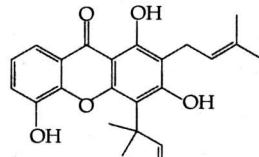
15



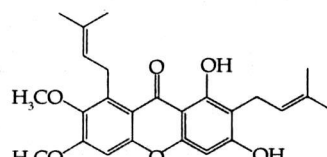
16



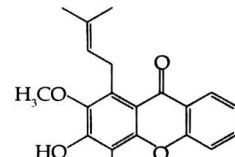
17



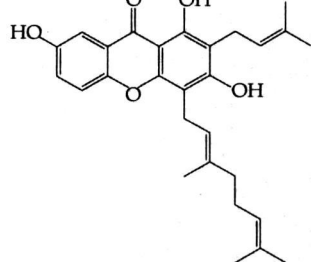
18



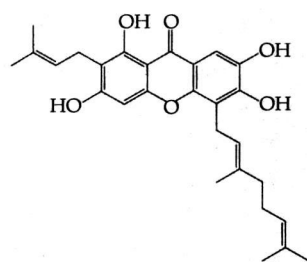
19



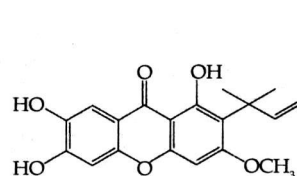
20



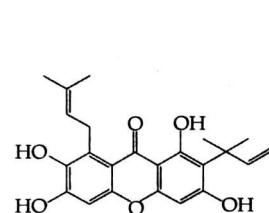
21



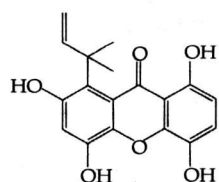
22



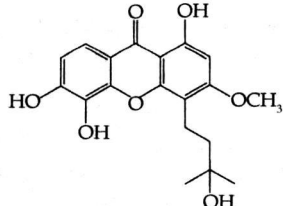
23



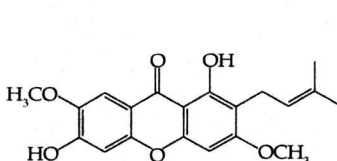
24



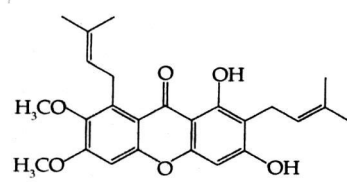
25



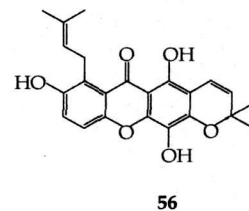
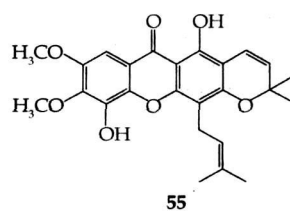
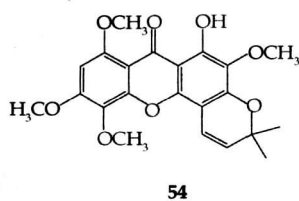
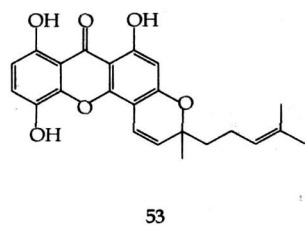
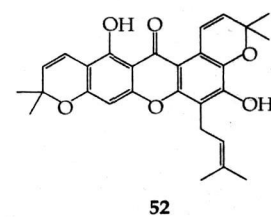
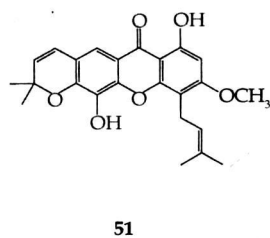
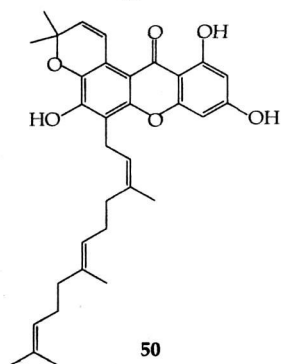
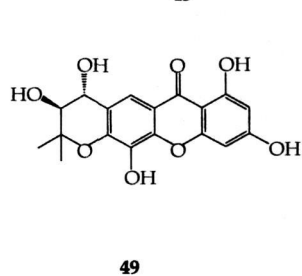
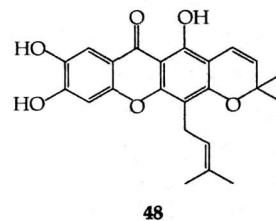
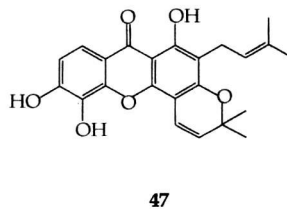
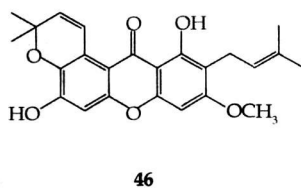
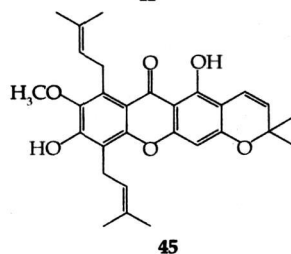
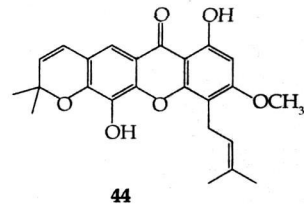
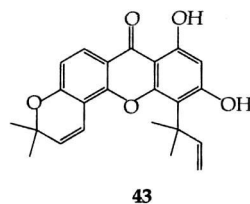
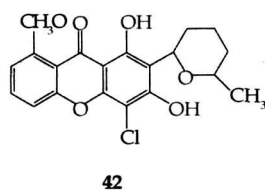
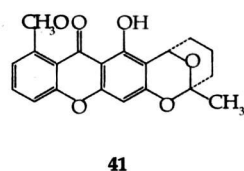
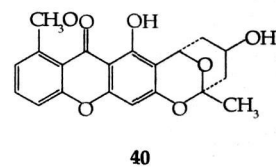
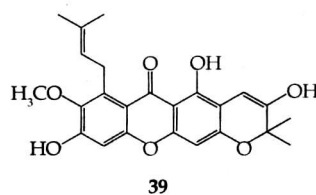
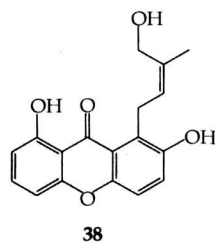
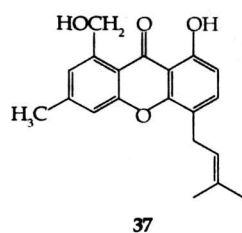
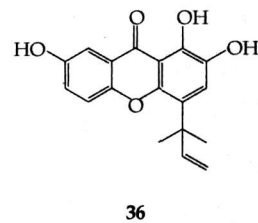
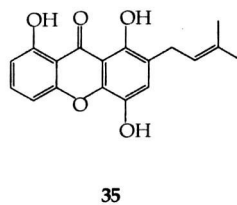
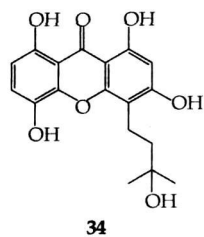
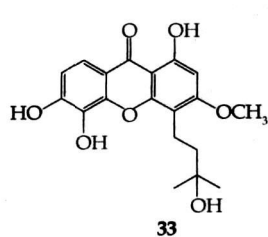
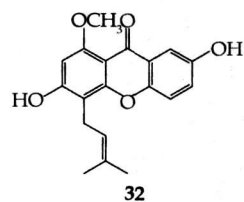
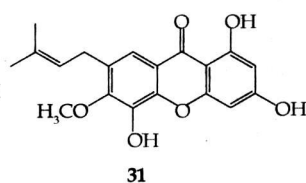
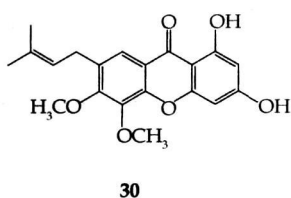
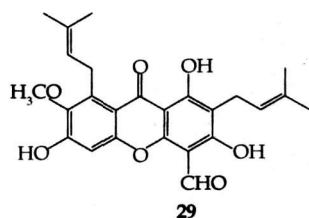
26

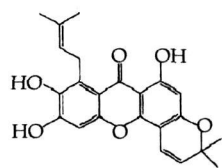


27

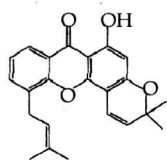


28

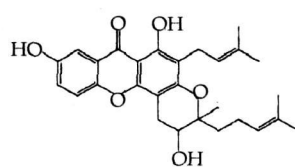




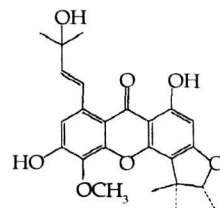
57



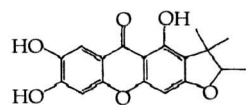
58



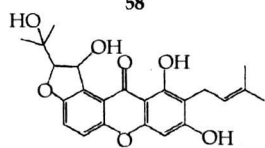
59



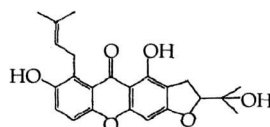
60



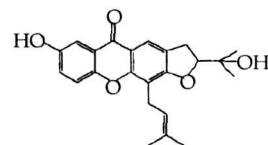
61



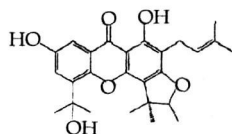
62



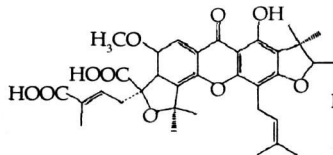
63



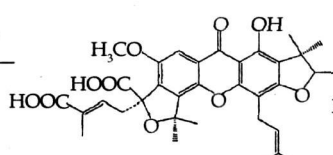
64



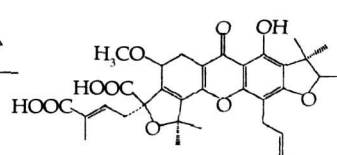
65



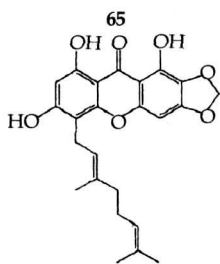
66



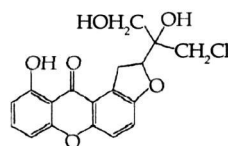
67



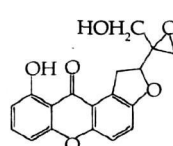
68



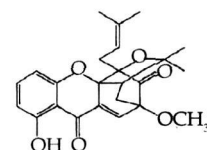
69



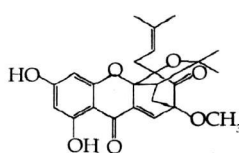
70



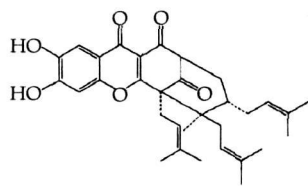
71



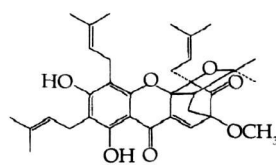
72



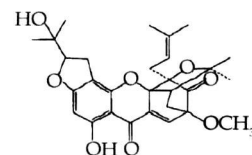
73



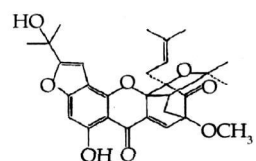
74



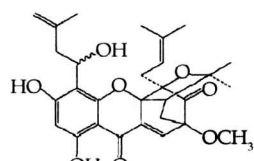
75



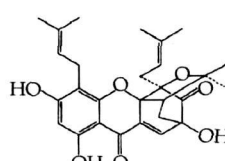
76



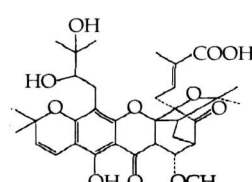
77



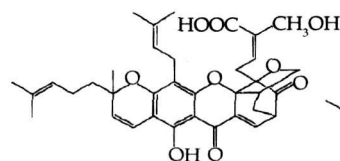
78



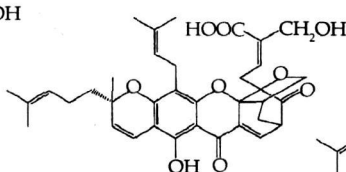
79



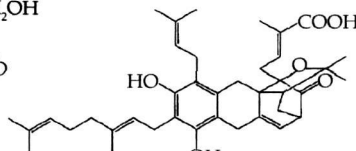
80



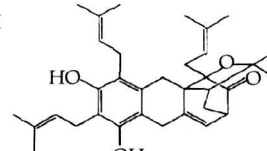
81



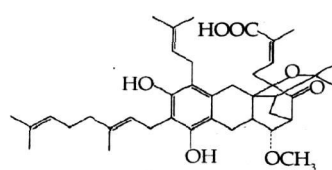
82



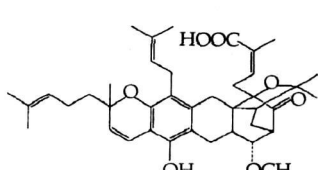
83



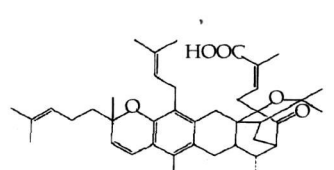
84



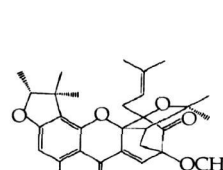
85



86



87



88

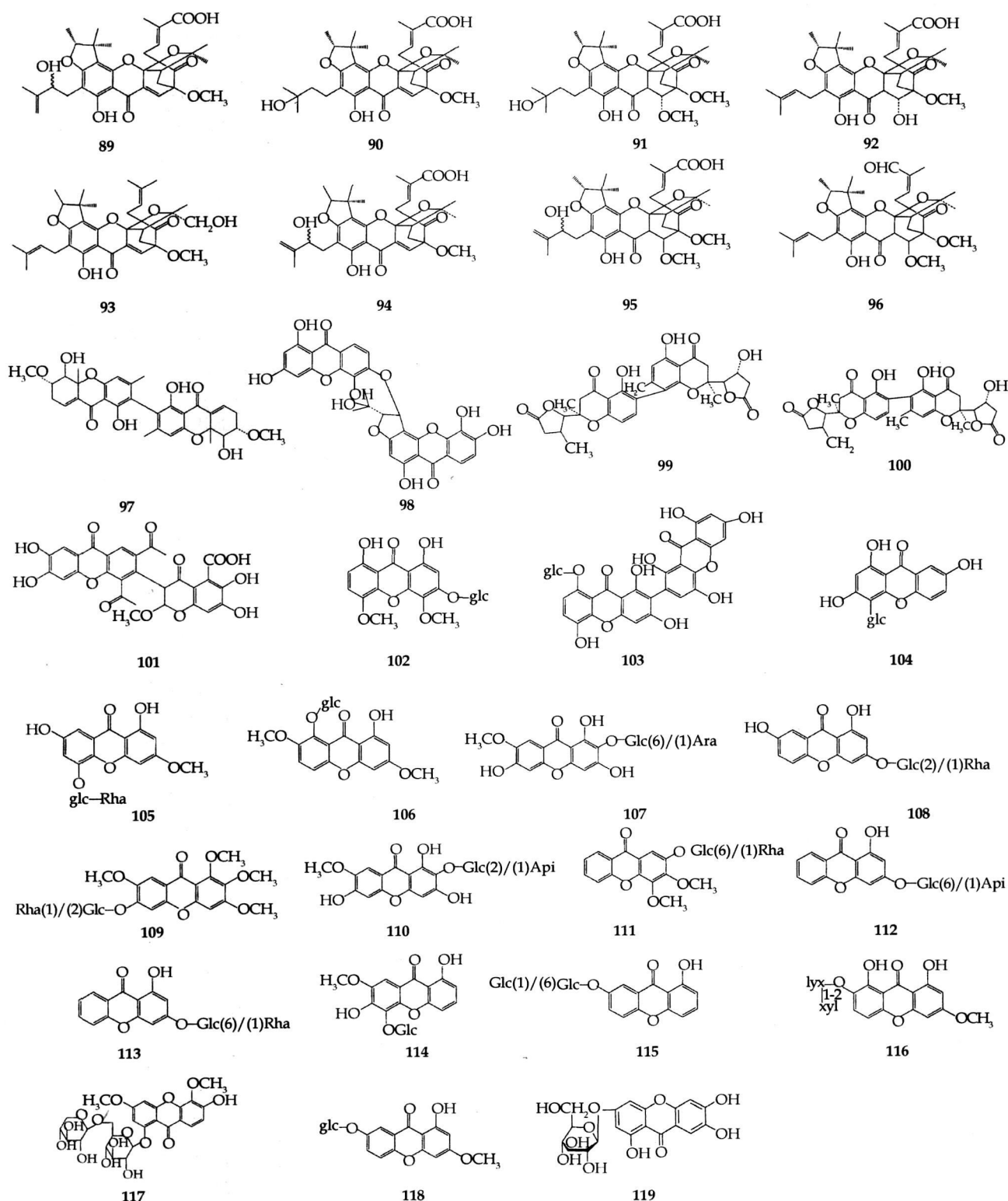


图1 酮类化合物的结构式

Fig.1 Chemical structures of xanthones

从 *Allanblackia monticola* 中分离得到的化合物 allanxanthone E、1, 7-二羟基 3-甲氧基 2-(甲基丁烯-2-烯基) 酮和 α -mangostin 可诱导人白血病 B 淋巴细胞凋亡^[26]; 从猴面果 *Artocarpus rigidus* Blume 中分离得到的 artanol B 对人肺

癌细胞 NCF H 187 细胞具有一定的细胞毒活性, 化合物 artoindonesianin C 对 KB 和 BC 细胞具有一定的细胞毒活性^[59]; 从 *A. schersonia* sp. BCC 8401 真菌中分离得到的化合物 ascherxanthone A 对 KB、BC 和 NCF H 187 细胞均具有一

定的细胞毒活性^[46];从红厚壳中分离得到的 caloxanthone N 和 gerontoxanthone C 对 K562 细胞具有一定的抑制作用^[35];从树状黄牛木中分离得到的 1,3-二羟基-6,7-二甲氧基-2,8-二异戊烯基 酮和 2-geranglemodin 对人肺癌细胞株 NCFH 187 具有一定的抑制作用^[13];从黄牛木中分离得到的化合物 5-O-methylcelebixanthone 对 NCFH 187 细胞具有一定的细胞毒活性^[14],该活性与 酮分子中异戊烯基侧链的取代有很大的关系;从柘中分离得到的 cudratricusxanthone I 对 4 种消化系统肿瘤 HCT-116、SMMG 7721、SGG 7901 和 BGG 823 具有很强的抑制作用,初步的构效关系研究表明, 酮结构中的异戊烯基是重要的活性基团^[36]。Lee 等^[28]对从柘中分离得到的 8 个 酮类化合物进行抗肿瘤活性研究,结果显示,化合物 cudraxanthone D、L、M 对 AGS 肿瘤细胞具有较强的抑制作用。从长裂藤黄中分离得到的 1,5,6-三羟基-6',6'-二甲基-2H-吡喃(2',3':3,4)-2-(3-甲基丁醇-2-烯基) 酮和 1,6,7-三羟基-6',6'-二甲基-2H-吡喃(2',3':3,2)-4-(3-甲基丁醇-2-烯基) 酮对人乳腺癌细胞 MDA-MB 4355 有一定的抑制作用^[29];7,9,12-三羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃[3,2b]-烯-6 酮可抑制 Hela C3 细胞增殖并诱导其凋亡^[20],此作用可能是通过干扰微小管生成从而阻止细胞有丝分裂来实现的。从长裂藤黄中分离得到的 cantleyanone B~D、7-hydroxyforbesione、deoxygaudichaudione A 和 macranthol 对 4 种肿瘤细胞(MAD-MB 231、MCF-7、CaDV-3 和 Hela)均具有显著的抑制作用,初步的构效关系研究表明,化合物 B 环中桥环结构、C8-8a 之间双键以及 A 环中伯位羟基的存在对抗肿瘤活性的发挥具有重要的作用。从藤黄树脂中分离得到的 30-hydroxygambogic acid 和(2S)-epimer 30-hydroxygambogic acid 对人白血病细胞 K562/S 和 K562/R 具有显著的细胞毒活性,且 2 位构型对该活性影响不大^[43];化合物 isogambogenic acid、desoxymorellinin、10-methoxygambogenic acid、10-methoxygambogic acid 和 10-ethoxygambogic acid 对 HL-60、SMMG 7721 和 BGG 83 具有一定的细胞毒活性^[44]。Hung 等^[60]对从倒捻子中分离得到的化合物 mangostin 进行抗肿瘤活性研究,结果显示,该成分可激活 JNK 信号通路,抑制基质金属蛋白酶和尿激酶-纤溶酶原的表达,从而抑制 PG 3 人前列腺癌细胞的转移。Chin 等^[37]采用鼠肝癌细胞 Hepa 1c1cJ 观察 酮类化合物是否具有诱导醌还原酶(QR)活性,结果显示,从倒捻子中分离得到的 1,2-二氢-1,8,10-三羟基-2-(2-羟基丙烷-2-烷基)-9-(3-甲基丁醇-2-烯基)呋喃[3,2α]-烯-11-酮、6-去氧-7-去甲基 mangostanin、1,3,7-三羟基-2,8-二-3-甲基丁醇-2-烯基 酮和 mangostanin 均呈现一定的活性,其中化合物 1,2-二氢-1,8,10-三羟基-2-(2-羟基丙烷-2-烷基)-9-(3-甲基丁醇-2-烯基)呋喃[3,2α]-烯-11-酮具有较强的化学预防作用,有望将其开发成为癌症化学预防剂。从 *Garcinia rigida* 中分离得到的 yahyaxanthone 对小鼠白血病细胞系 L1210 具有一定的抑制作用^[31]。Koizumi 等^[61]在寻找具有影响细胞周期作用的微生物代谢产物时发现,一多环 酮化合物 α-si-

maomicin 对细胞周期 G₁ 期具有一定的阻断作用,有望开发成为治疗癌症的新药。从海洋真菌 *Monodictys putredinis* 中分离得到的 monodictyochrome A 和 B 可通过抑制细胞色素 P450 和芳香酶 CYP19 的活性从而达到癌症预防的作用,还可诱导 QR 活性,增加其对致癌物质的解毒功效^[48]。从海洋真菌 *Paecilomyces* sp. 中分离得到的化合物 paeciloxanthone 对 HepG2 肿瘤细胞具有较强的抑制作用^[24]。从瓜子金中分离得到的 guazijinxanthone 对 K562、A549、PC-3m、HCT-8 和 SHG 445 种肿瘤细胞均具有一定的细胞毒活性^[40]。从 *Psorospermum molluscum* 中分离得到的 3',4'-deoxy-4'-chloropsoroxanthin 和 psoroxanthin 对牛内皮细胞 ABAE 具有选择性细胞毒活性^[25]。从真菌 *Renicillium vinaceum* 中分离得到的 酮类化合物(aR)-2'-methoxyvinaxanthone 可抑制冠瘿瘤的生长。从 *Terminalia calciola* 中分离得到的 termicalciolanone A 和 B 可抑制人卵巢癌细胞 A2780 增殖^[33]。近年来的研究表明,微粒体芳香酶抑制剂可以降低身体中雌激素的产生,对于激素敏感型乳腺癌可以起到一定的治疗作用,而且芳香酶抑制剂还可作为预防癌症的化学预防药物。Balunas 等^[62]对植物食品添加剂山竹果中的几个 酮类化合物进行抗微粒体芳香酶活性研究,结果显示,其中的 4 个化合物 garcinone D、garcinone E、α-mangostin 和 γ-mangostin 具有很好的抑制活性,且作用强度与剂量呈一定的依赖关系。

2.2 抗氧化: 酮类化合物因结构中存在多个酚羟基,故常表现很强的抗氧化活性。Mahabusarakam 等^[15]对从黄牛木中分离得到的几个 酮类化合物进行抗氧化活性研究,结果显示,cochinquinone B、macluraxanthone 和 celebixanthone 具有较强的活性,这可能与 酮结构中邻二羟基的存在有一定的关系。Lee 等^[28]对从柘中分离得到的 8 个 酮类化合物进行抗氧化活性研究,结果显示, 酮 B 环有邻二羟基存在时,如 cudraxanthone D、L、M、macluraxanthone 和 1,3,6,7-四羟基-4-(1,1-二甲基-2-丙烯基)-8-异戊烯基 酮,对 DPPH 具有较强的清除能力,且 6,7-邻二羟基活性大于 5,6-邻二羟基,当邻二羟基中的一个羟基被取代后活性明显降低;无邻二羟基取代的化合物 cudraxanthone C 和 1,3,7-三羟基-4-(1,1-二甲基-2-丙烯基)-5,6-(2,2-二甲基色原醇) 酮对超氧自由基具有很强的清除能力,这说明此种清除超氧自由基的能力不仅与电子给予能力有关,还同催化氧原子发生歧化有关。Hutadilok-Towatana 等^[63]对从 *Garcinia dulcis* Kurz 中分离得到的 camboginol 进行抗氧化活性研究,结果显示,该成分对于由二价铁离子和非金属诱导的氧化作用有很强的对抗作用,且该作用强于常用抗氧化剂维生素 E。从 *Garcinia polyantha* 中分离得到的 bangangxanthone A 具有较强的清除 DPPH 能力^[23]。Marque-Valadez 等^[64]研究了 α-mangostin 对不同反应引起的神经组织中毒损伤作用,结果显示,该成分可通过清除自由基,降低脑组织氧化损伤的程度。Wu 等^[52]对从香港远志中分离得到的 6 个 酮苷类化合物,并进行抗氧化活性研究,结果显示, mangiferin 具有清

除 DPPH、OH⁻ 和还原 Fe³⁺ 的能力。杨东梅等^[65] 对从穿心中草中分离得到的 1, 6-二羟基-3, 5-二甲氧基-酮进行抗氧化作用研究, 结果显示, 其抑制正常大鼠脑、肝、心、肾匀浆的体外抗氧化脂质生成, 抑制维生素 C 和 FeSO₄ 激发的线粒体膨胀, 提示其能清除 O₂^{•-}、•OH。

2.3 抗菌: 从 *A. monticola* 中分离得到的化合物 mangostin 对微生物 ATCC6538、ATCC19264 和 ATCC66029 具有很好的抑制作用^[10]。从猴面界中分离得到的化合物 artonol B 和 artoindonesianin C 对结核分枝杆菌具有一定的抑制作用^[58]。Panthong 等^[19] 对从云树果实中分离得到的 15 个酮类化合物进行抗菌活性研究, 结果显示, 化合物 mangostanin 对金黄色葡萄球菌有较强的抑制作用。从藤黄中分离得到的 morellic acid 和 morellic acid 对甲氧苄青霉素金黄色葡萄球菌具有一定的抑制活性^[42]。从 *Garcinia nigrolineata* 中分离得到的 nigrolineaxanthone F、lat isaxanthone D 和 brasilixanthone 对甲氧苄青霉素金黄色葡萄球菌具有很好的抑制活性^[23]。Rubachaisirikul 等^[45] 对从 *Garcinia scortechinii* 中分离得到的所有笼状酮类化合物 (scortechinone A、B、D、F、I、J、L~P) 进行抗菌活性研究, 结果显示, scortechinone B 对甲氧苄青霉素金黄色葡萄球菌具有很好的抑制作用, 初步的构效关系研究表明, 2 位异戊烯基是化合物发挥抗菌活性的重要基团, 5 位末端羟基可增强其抗菌活性, 15 位构型对活性无影响。Sukpondam 等^[38] 对从 *Garcinia scortechinii* 中分离得到的所有新酮类化合物进行抗真菌实验研究, 结果显示, scortechinone W 对甲氧苄青霉素金黄色葡萄球菌具有很好的抑制活性。从海洋真菌 *Paecilomyces* sp 中分离得到的 paeciloxanthone 对月状孢霉和白色念珠菌具有一定的抑制作用^[24]。从蛇胆草中分离得到的 secamonoids B 对 ATCC25922、27853、6633、25923、和 64550 具有一定的抗菌活性^[57]。

2.4 抗疟: Dua 等^[66] 对从穿心莲中分离得到的 4 个酮类化合物进行抗原虫活性研究, 结果显示, 1, 2-二羟基-6, 8-二甲氧基-酮对布氏锥虫和婴儿利什曼原虫有很好的抑制活性。从 *Aschersonia* sp BCC 8401 真菌中分离得到的 ascherxanthone A 对镰状疟原虫具有一定的抑制活性^[46]。从海洋真菌 *Chaetominum* sp 中分离得到的 chaetoxanthone B 对镰状疟原虫有一定的选择抑制活性, chaetoxanthone C 对克氏锥虫有一定的抑制作用^[27]。Mqouela 等^[32] 对从小球合声中分离得到的 3 个酮类化合物进行抗疟活性研究, 结果显示, gaboxanthone、symphonin 和 globuliferin 对镰状疟原虫具有一定的抑制作用, 其中 symphonin 的活性最强。初步的构效关系研究表明, 酮母核上异戊烯基经环化形成吡喃环后活性增强, 当该吡喃环位于 3、4 位时活性最强。

2.5 抗炎: Bumrungpert 等^[67] 采用 LPS 诱导的原代培养人脂肪细胞模型, 观察酮化合物 α -mangostin 和 β -mangostin 对炎症及胰岛素耐受性的影响, 结果显示, 上述 2 个成分能减少炎症因子, 如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 1b、6、8 等的释放, 且 β -mangostin 作用强于 α -mangostin; 进一步的研究

表明, 此活性可能与抑制 MAP 激酶、核转录因子 (NF- κ B) 和活化蛋白 A p 1 有关。Jeong 等^[68] 对从柘中分离得到的 cudraticusxanthone A 进行活性研究, 结果显示, 该成分可通过表达 RA W2647 巨噬细胞中的抗炎因子 oxygenase 1, 从而达到抑制促炎介质释放的目的。

2.6 舒张血管: Capettini 等^[9] 对从巴西药用植物中分离得到的 6 个酮类化合物进行血管舒张和抗氧化活性测试。结果显示, 酮、1-羟基-酮、4-羟基-酮、1-羟基-8-甲氧基-酮、1, 3-二羟基-7-甲氧基-酮和 2, 6, 8-三羟基-1-甲氧基-酮对小鼠主动脉环上未受损伤的内皮组织具有血管舒张作用, 且该作用与浓度呈依赖关系。酮结构中 1 位羟基的存在会降低其血管舒张活性, 而 4 位羟基以及随着分子中羟基数目的增多血管舒张活性会有所增强。上述 6 个酮类化合物均显示出抗氧化活性, 但此活性与血管舒张活性关联性不大。

2.7 抗病毒: 近年来的研究显示, 神经氨酸酶抑制剂为流感病毒的防治提供了一条新的途径, 有望将其开发成为抗病毒的新药。Ryu 等^[70] 对从柘中分离得到的 8 个酮单体化合物进行神经氨酸酶抑制活性研究, 结果显示, 化合物 cudraticusxanthone, macluraxanthone, cudraxanthones D、L、M, cudraticusxanthone F 和 1, 3, 6, 7-四羟基-2-(3-甲基丁醇-2-烯基)-8-(2-甲基丁醇-3-烯-2-烷基)-9H-烯-9 酮均表现较强的抑制活性; 6, 7-邻二酚羟基的存在对该活性具有重要作用。李药兰等^[71] 从黄花倒水莲 *Polygala fallax* Hemsl 中分离得到的 1, 3-二羟基-2-甲基-酮、1, 3-二羟基-酮、1, 3-二羟基-2-甲氧基-酮体外有一定的抗 HSV-1、Cox B₃ 病毒活性。

2.8 免疫抑制: Fujimoto 等^[72] 对从 *Gelasinospora santiflorii* 代谢产物中分离得到的 nidulalin A 和 pinselin 进行活性研究, 结果显示, 这 2 个化合物具有很强的免疫抑制作用; 1 位与 9a 位之间双键以及 2 位羟基对该活性的发挥起着重要的作用。

2.9 α -葡萄糖苷酶抑制活性: α -葡萄糖苷酶抑制剂是研究许多疾病如 2 型糖尿病、癌症和 HIV 治疗的生化前提。最近研究表明, 从柘中分离得到的 1, 3, 6, 7-四羟基-2-(3-甲基丁醇-2-烯基)-8-(2-甲基丁醇-3-烯-2-烷基)-9H-烯-9 酮显示出很强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, 这是首次报道具有该活性的天然酮类成分^[16]。

2.10 乙酰胆碱酯酶抑制作用: 乙酰胆碱酯酶和单胺氧化酶 B 是与衰老引起的神经变性疾病相关的两种酶。近年研究表明, 从海洋真菌 *Paecilomyces* sp 中分离得到的 paeciloxanthone 具有一定的乙酰胆碱酯酶抑制活性^[24]。从 *Gentianella amarella* 中分离得到的 corymbiferin 3-O- β -D-glucopyranoside 对单胺氧化酶 B 具有较强的抑制作用^[30]。

3 酮类化合物的合成及构效关系研究

3.1 抗肿瘤: Pouli 等^[73] 以丫啶酮生物碱阿克罗宁为前体合成了一系列吡喃酮类化合物, 活性研究结果显示, 其中一些化合物 (如 psorospermin) 具有很好的细胞毒活性, 且作用机制独特, 以此结构为先导化合物将有望开发出治疗癌症的

新药。初步的构效关系研究表明,双键内转化化合物的细胞毒活性具有细胞周期选择性;具有氨基侧链的吡喃 酮类化合物对白血病和实体瘤细胞显示了更强的细胞毒活性; 酮母核上稠合吡唑或苯环后形成的新化合物,保留了原化合物抗P糖蛋白过表达细胞增殖活性;结构中带有环氧环的 酮类化合物如1,3-di(2',3'-epoxypropoxy) xanthone 具有很好的细胞毒和拓扑异构酶抑制活性,并且还显示了一定的DNA交联作用^[74]。

3.2 抗菌: Marona 等^[75]合成了一系列2位取代的 酮类化合物,其中的取代包括烯丙基、肉桂酰基、吗啉和咪唑等,并对它们的抗菌活性进行了研究。结果显示,在抗真菌活性方面,连有烯丙胺基的化合物(尤其是对须疮菌)活性最强,且该活性受 酮与烯丙胺基之间连接链长度的影响;位于侧链上的羟基对活性无影响,羟基只有位于 酮母核上才会增强活性;单卤取代的 酮抗真菌活性强于无卤代 酮。在抗细胞活性方面,烯丙胺基团并不是活性的决定性因素,侧链的类型和长度影响其抗菌活性,与抗真菌相同的是,单卤取代的 酮活性强于无卤代 酮。

3.3 抗疟: Mahabusarakam 等^[76]以 mangostin 为母核合成了一系列 酮类化合物,并对其进行体外抗疟原虫活性研究,结果显示,3位羟基和2位异戊烯基的存在可增强其抗疟原虫活性,当一个或两个酚羟基发生烷基化时活性最强。

3.4 治疗心血管疾病: Marona 等^[77]以 酮母核为基本结构合成了一系列 酮衍生物,并对其进行抗心律不齐、抗惊厥以及 α 、 β 肾上腺素能亲和力活性的研究,结果显示, 酮结构中的氨基基团在心血管治疗方面发挥着重要作用,若其中的羟基被取代,则活性消失;在连有丙烯胺基的 酮化合物中,丙烯胺基位于4位对活性有很大的增强作用。Lin 等^[78]合成了一系列氨基 酮类化合物,并对其抗血小板聚集活性进行了研究,结果显示,增加烷氧基侧链中碳的数目或是用各种氨基取代对抗凝血活性均无增强作用。

3.5 葡萄糖苷酶抑制活性: Liu 等^[79]合成了一系列羟基、乙酰氧基和烷氧基取代的 酮类化合物,并对其葡萄糖苷酶抑制活性进行研究,同时对构效关系进行了初步探讨。结果显示:(1) 酮结构中羟基是主要活性基团,且羟基数目和位置决定着活性的强弱。羟基数目越多,化合物对葡萄糖苷酶的抑制作用越强;当羟基数目为3个或以上时,化合物会呈现显著的活性;羟基位于 酮母核上的活性要强于羟基位于侧链,且活性强弱顺序为G7>G6>G8。(2) 酮结构中乙酰氧基取代对该活性影响不大。

4 结语

近年来对 酮化合物的研究较多,并从中发现了许多活性先导化合物。天然存在的 酮类化合物数目虽然有限,但由于氧化程度的不同和取代位置的变化而产生了许多不同的结构。现代药理研究表明, 酮类化合物具有多种生物活性,尤其是具有异戊烯基及其衍生物的 酮类化合物的活性更好,这也是近年来其研究较多的主要原因,以 酮为母核进行的一系列合成衍生物的研究提示该领域的研究具有较

好的应用开发潜力。

参考文献:

- [1] Jiang Y, Tu P. Four new phenones from the cortexes of *Porlygala tenuifolia* [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2005, 53(9): 1164-1166
- [2] Ngouela S, Zeleack F, Lenta B N, et al. Xanthones and other constituents of *Allanblackia monticola* (Guttiferae) [J]. *Nat Prod Res*, 2005, 19(7): 685-688
- [3] Liang B, Li H R, Xu L Z, et al. Xanthones from the roots of *Cudrania fruticosa* Wight [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(3-5): 393-397
- [4] 钟芳芳,陈玉,宋发军,等. 大叶藤黄中三个新 酮类成分 [J]. *药学报*, 2008, 43(9): 938-941
- [5] Tanaka N, Takaishi Y. Xanthones from *Hypericum chinense* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(19): 2146-2151
- [6] Ee G C, Lim C K, Ong G P, et al. Daphnifolin, a new xanthone from *Mesua daphnifolia* (Guttiferae) [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(6): 567-570
- [7] Meli Lannang A, Lontsi D, Ngounou F N, et al. Securidacaxanthone A, a hepta-oxygenated xanthone from *Securidaca longepedunculata* [J]. *Fitoterapia*, 2006, 77(3): 199-202
- [8] Shao C, Wang C, Wei M, et al. Structure elucidation of two new xanthone derivatives from the marine fungus *Penicillium* sp. (ZZF 32#) from the South China Sea [J]. *Magn Reson Chem*, 2008, 46(11): 1066-1069
- [9] Nguemaveing J R, Azebaze A G, Kuete V, et al. Laurentixanthones A and B, antimicrobial xanthones from *Vismia laurentii* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(13): 1341-1346
- [10] Azebaze A G, Meyer M, Valentin A, et al. Prenylated xanthone derivatives with antiparasitoid activity from *Allanblackia monticola* Staner L C [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2006, 54(1): 111-113
- [11] Jin S L, Wang N L, Zhang X, et al. Two new xanthones from the stems of *Cratogeomys cochinchinense* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(4): 322-325
- [12] Alarcón A B, Cuesta Rubio O, Pérez J C, et al. Constituents of the Cuban endemic species *Calophyllum pinetorum* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1283-1286
- [13] Pattanapruteeb P, Ruangrunsi N, Cordell G A. Cytotoxic constituents from *Cratogeomys arborescens* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(2): 181-183
- [14] Laphookhieo S, Syers J K, Kiattansakul R, et al. Cytotoxic and antimalarial prenylated xanthones from *Cratogeomys cochinchinense* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(5): 745-747
- [15] Mahabusarakam W, Nuangnaowarat W, Taylor W C. Xanthone derivatives from *Cratogeomys cochinchinense* roots [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(5): 470-474
- [16] Seo E J, Curtis Long M J, Lee B W, et al. Xanthones from *Cudrania tricuspidata* displaying potent α -glucosidase inhibition [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(23): 6421-6424
- [17] Shadi K A, Shaari A, Abas F, et al. Cytotoxic caged poly-prenylated xanthonoids and a xanthone from *Garcinia cantleyana* [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(20): 2537-2544
- [18] Shen J, Yang J S. Two new xanthones from the stems of *Garcinia cowa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(1): 126-128
- [19] Panthong K, Pongcharoen W, Phongpaichit S, et al. Tetra-oxygenated xanthones from the fruits of *Garcinia cowa* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(10): 999-1004
- [20] Han Q B, Tian H L, Yang N Y, et al. Poly-prenylated xanthones from *Garcinia lancilimba* showing apoptotic effects against HeLa C3 cells [J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(12): 2710-2717
- [21] Ee G C, Daud S, Taufiq Yap Y H, et al. Xanthones from *Garcinia mangostana* (Guttiferae) [J]. *Nat Prod Res*, 2006, 20(12): 1067-1073
- [22] Rukachaisirikul V, Tadpetch K, Wathanaphanit A, et al. Benzopyran, biphenyl, and tetra-oxygenated xanthone derivatives from the twigs of *Garcinia nigrolineata* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(8): 1218-1221
- [23] Lannang A M, Komguem J, Ngninze F N, et al. Bangarxanthone A and B, two xanthones from the stem bark of *Garcinia polyantha* Oliv. [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(19): 2351-2355
- [24] Wen L, Lin Y C, She Z G, et al. Paeciloxanthone, a new cy-

- tototoxic xanthone from the marine mangrove fungus *Paecilomyces* sp. (Tree F7) [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(1-2): 133-137.
- [25] Leet J E, Liu X, Drexler D M, *et al*. Cytotoxic xanthenes from *Psorospermum molluscum* from the Madagascar rain forest [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(3): 460-463.
- [26] Azebaze A G, Menasria F, Noumi L G, *et al*. Xanthenes from the seeds of *Allanblackia monticola* and their apoptotic and antiproliferative activities [J]. *Planta Med*, 2009, 75(3): 243-248.
- [27] Pontius A, Krick A, Kehraus S, *et al*. Antiprotozoal activities of heterocyclic substituted xanthenes from the marine derived fungus *Chaetomium* sp [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(9): 1579-1584.
- [28] Lee B W, Lee J H, Lee S T, *et al*. Antioxidant and cytotoxic activities of xanthenes from *Cudrania tricuspidata* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(24): 5548-5552.
- [29] Yang N Y, Han Q B, Cao X W, *et al*. Two new xanthenes isolated from the stem bark of *Garcinia lancilimba* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(6): 950-952.
- [30] Kijjoa A, Gonzalez M J, Pinto M M, *et al*. Cytotoxicity of prenylated xanthenes and other constituents from the wood of *Garcinia merguensis* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(8): 864-866.
- [31] Elya B, He H P, Kosela S, *et al*. A new cytotoxic xanthone from *Garcinia rigida* [J]. *Fitoterapia*, 2008, 79(3): 182-184.
- [32] Ngouela S, Lenta B N, Nougoué D T, *et al*. Antiplasmodial and antioxidant activities of constituents of the seed shells of *Symphonia globuifera* Linn f [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(3): 302-306.
- [33] Cao S G, Brodie P J. Antiproliferative xanthenes of *Terminalia calcicola* from the Madagascar rain forest [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(4): 679-681.
- [34] 靳三林, 王乃利, 张雷, 等. 黄牛木中的异戊烯基酮类化合物 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 341-344.
- [35] Xiao Q, Zeng Y B, Mei W L, *et al*. Cytotoxic prenylated xanthenes from *Calophyllum inophyllum* [J]. *J Asian Nat Res*, 2008, 10(9-10): 993-997.
- [36] Zou Y S, Hou A J, Zhu G F. Isoprenylated xanthenes and flavonoids from *Cudrania tricuspidata* [J]. *Chem Biodivers*, 2005, 2(1): 131-138.
- [37] Chin Y W, Jung H A, Chai H, *et al*. Xanthenes with quinone reductase inducing activity from the fruits of *Garcinia magnostana* (Mangosteen) [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(3): 754-758.
- [38] Nguyen L H, Venkatraman G, Sim K Y, *et al*. Xanthenes and benzophenones from *Garcinia griffithii* and *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(14): 1718-1723.
- [39] Sukpondma Y, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S. Xanthone and sesquiterpene derivatives from the fruits of *Garcinia scorteichinii* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(7): 1010-1017.
- [40] Li T Z, Zhang W D, Yang G J, *et al*. New flavonol glycosides and new xanthone from *Polygalajaponica* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(5): 401-409.
- [41] Masullo M, Bassarello C, Suzuki H, *et al*. Polyisoprenylated benzophenones and an unusual polyisoprenylated tetracyclic xanthone from the fruits of *Garcinia cambogia* [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(13): 5205-5210.
- [42] Sukpondma Y, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S. Antibacterial caged tetraprenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(7): 850-852.
- [43] Han Q B, Yang L, Wang Y L, *et al*. A pair of novel cytotoxic polyprenylated xanthone epimers from gamboges [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(1): 101-105.
- [44] Feng F, Liu W Y, Chen Y S, *et al*. Five novel prenylated xanthenes from *Resina Garcinia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(6-8): 735-741.
- [45] Rukachaisirikul V, Phainuphong P, Sukpondma Y, *et al*. Antibacterial caged tetraprenylated xanthenes from the stem bark of *Garcinia scorteichinii* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(2): 165-170.
- [46] Isaka M, Palasarn S, Kocharin K, *et al*. A cytotoxic xanthone dimer from the entomopathogenic fungus *Aschersonia* sp BCC 8401 [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(6): 945-946.
- [47] Zhang W D, Fu P, Liu R H, *et al*. A new bisxanthone from *Hypericum japonicum* [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(1): 74-75.
- [48] Pontius A, Krick A, Mesry R, *et al*. Monodictyochromes A and B, dimeric xanthone derivatives from the marine algal colored fungus *Monodictyosputredinis* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(11): 1793-1799.
- [49] Rezanka T, Rezanka P, Sigler K. A biaryl xanthone derivative having axial chirality from *Penicillium vinaceum* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(5): 820-823.
- [50] Urbain A, Marston A, Grilo L S, *et al*. Xanthenes from *Gentianella amarilla* ssp. *acuta* with acetylcholinesterase and monoamine oxidase inhibitory activities [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(5): 895-897.
- [51] Jankovic T, Krstic Milosevic D, Aljancic I, *et al*. Phytochemical re-investigation of *Gentiana utriculosa* [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(5): 466-469.
- [52] Wu J F, Chen S B, Gao J C, *et al*. Xanthone glycosides from herbs of *Polygala hongkongensis* Hemsl and their antioxidant activities [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(7-8): 673-678.
- [53] Jiang Y, Zhang W, Tu P, *et al*. Xanthone glycosides from *Polygala tenuifolia* and their conformation analysis [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(6): 875-879.
- [54] Li J, Jiang Y, Tu P F. Xanthone O-glycosides and benzophenone O-glycosides from the roots of *Polygala tricornis* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(12): 1802-1804.
- [55] Wang S S, Han X W, Xu Q, *et al*. Xanthone glycosides from *Swertia franchetiana* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(2): 175-179.
- [56] Rana V S, Rawat M S. A new xanthone glycoside and antioxidant constituents from the rhizomes of *Swertia speciosa* [J]. *Chem Biodivers*, 2005, 2(10): 1310-1315.
- [57] Yao S, Tang C P, Ye Y. Secoiridoids and xanthenes from *Tylophora secamonoides* Tsiang [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(5-6): 591-596.
- [58] 秦文杰, 高寒, 王刚力, 等. 短柱苣荬菜中的一个新酮 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1018-1020.
- [59] Namdaung U, Aroonrerk N, Suksamrarn S, *et al*. Bioactive constituents of the root bark of *Artocarpus rigidus* subsp. *rigidus* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(10): 1433-1436.
- [60] Hung S H, Shen K H, Wu C H, *et al*. Alpha mangostin suppresses PG3 human prostate carcinoma cell metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase 2/9 and urokinase plasminogen expression through the JNK signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(4): 1291-1298.
- [61] Koizumi Y, Tomoda H, Kumagai A, *et al*. Simaomicin alpha, a polycyclic xanthone, induces G arrest with suppression of retinoblastoma protein phosphorylation [J]. *Cancer Sci*, 2008, 61(4): 254-257.
- [62] Balunas M J, Su B, Brueggemeier R W, *et al*. Xanthenes from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1161-1166.
- [63] Hutadilok Towatana N, Kongkachuay S, Mahabusarakam W. Inhibition of human lipoprotein oxidation by morelloflavone and camboginol from *Garcinia duclis* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(7): 655-662.
- [64] Márquez Valadez B, Lugo Guitrón R, Valdivia Cerda V, *et al*. The natural xanthone alpha mangostin reduces oxidative damage in rat brain tissue [J]. *Nutr Neurosci*, 2009, 12(1): 35-42.
- [65] 杨东梅, 唐孝礼, 张奕强, 等. 穿心草酮抗氧化作用初探 [J]. 中草药, 2000, 31(5): 358-361.
- [66] Dua V K, Verma G, Dash A P. *In vitro* antiprotozoal activity of some xanthenes isolated from the roots of *Andrographis paniculata* [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(1): 126-128.
- [67] Bumrungpert A, Kalpravidh R W, Chitchumroonchokchai C, *et al*. Xanthenes from mangosteen prevent lipopolysaccharide mediated inflammation and insulin resistance in primary cultures of human adipocytes [J]. *J Nutr*, 2009, 29(4): 1185-1191.
- [68] Jeong G S, Lee D S, Kim Y C. Cudratriusxanthone A from *Cudrania tricuspidata* suppresses proinflammatory mediators through expression of antiinflammatory heme oxygenase 1 in RAW 264.7 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(2): 241-246.

- [69] Capettini L S, Campos L V, Dos Santos M H, *et al.* Vasodilator and antioxidant effect of xanthenes isolated from Brazilian medicinal plants [J]. *Planta Med*, 2009, 75(2): 145-148
- [70] Ryu Y B, Curtis Long M J, Lee J W, *et al.* Characteristic of neuraminidase inhibitory xanthenes from *Cudrania tricuspidata* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(7): 2744-2750
- [71] 李药兰, 戴杰, 黄伟欢, 等. 黄花倒水莲化学成分及其抗病毒活性研究 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 345-348
- [72] Fujimoto H, Asai T, Kim Y P, *et al.* Nine constituents including six xanthone related compounds isolated from two ascomycetes, *Gelasinopora santiflorii* and *Emericella quadrilineata*, found in a screening study focused on immunomodulatory activity [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(4): 550-553
- [73] Pouli N, Marakos P. Fused xanthone derivatives as antiproliferative agents [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9(1): 77-98
- [74] Woo S, Jung J, Lee C, *et al.* Synthesis of new xanthone analogues and their biological activity test cytotoxicity, topoisomerase II inhibition, and DNA cross linking study [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(5): 1163-1166
- [75] Marona H, Szkaradek N, Karczewska E, *et al.* Antifungal and antibacterial activity of the newly synthesized 2-xanthone derivatives [J]. *Arch Pharm*, 2009, 342(1): 9-18
- [76] Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P, *et al.* Prenylated xanthenes as potential antiparasmodial substances [J]. *Planta Med*, 2006, 72(10): 912-916
- [77] Marona H, Szkaradek N, Rapacz A, *et al.* Preliminary evaluation of pharmacological properties of some xanthone derivatives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(3): 1345-1352
- [78] Lin K W, Fang S C, Hung C F, *et al.* Synthesis, antiplatelet and vasorelaxing activities of xanthone derivatives [J]. *Arch Pharm*, 2009, 342(1): 19-26
- [79] Liu Y, Zou L, Ma L, *et al.* Synthesis and pharmacological activities of xanthone derivatives as alpha-glucosidase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(16): 5683-5690

何首乌肝脏不良反应研究进展

俞捷¹, 谢洁¹, 赵荣华^{1*}, 蔡少青², 陈真^{3*}

(1 云南中医学院, 云南 昆明 650500; 2 北京大学医学部 天然药物与仿生药物国家重点实验室, 北京 100191; 3 云南白药集团股份有限公司, 云南 昆明 650118)

摘要: 何首乌 *Polygonum multiflorum* 是重要的补益药物, 具有解毒消痈、润肠通便、补肝肾、益精血、乌须发的功效。然而, 自 20 世纪末期开始, 国内不断出现由于服用何首乌或含何首乌制剂而导致肝损伤的不良反应报道, 并引起了一些国家药监部门的高度关注。对何首乌肝损伤不良反应的临床报道、实验研究进行综述, 重点关注引发肝损伤的制剂、损伤发生的特点、剂量范围等, 初步探讨了这种不良反应与其基源、炮制方法、复方配伍等相关关系, 为何首乌肝脏不良反应的深入研究提供了参考。

关键词: 何首乌; 不良反应; 肝脏损伤

中图分类号: R288

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)07-1206-05

Advances in studies on liver adverse reaction of [WTHX] *Polygonum multiflorum*

YU Jie¹, XIE Jie¹, ZHAO Ronghua¹, CAI Shaoqing², CHEN Zhen³

(1 Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2 State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing 100191, China; 3 Yunnan Baiyao Group Co., Ltd., Kunming 650118, China)

Key words: *Polygonum multiflorum* [WTHX] Thunb.; adverse effect; liver damage

何首乌首载于《开宝本草》, 为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 生何首乌具有解毒消痈、润肠通便的功效, 而制何首乌具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨的功效, 是重要的补益圣药。临床应用中何首乌生品及炮制品的使用都非常广泛, 其主要炮制方法包括黑豆制、酒制、黑豆黄酒制、蒸制等。何首乌的主要化学成分包括二苯乙烯苷类、蒽醌类及磷脂类等^[1]。近年来国内外报道的何首乌不良反应逐渐增加, 且主要集中在肝脏不良反应, 因而引发了国内外学者对何首乌安全性问题的高度关注^[2]。本文将就何首乌临床不良反应、动物毒性研究、主要化学成

分的毒性等问题进行深入的探讨, 并对可能影响何首乌安全用药的各种相关因素进行初步的分析。

1 何首乌不良反应临床报道及各国监管政策

1.1 国外何首乌不良反应临床报道: 澳大利亚的首例何首乌不良反应报道出现在 2001 年^[3], 1 例 46 岁的中国女性患者在服用 Shou Wu Pian 两周后患上了急性肝炎, 该患者出现了胆汁淤积, 肝活检结果也支持急性中毒性肝炎的诊断, 在停药并对症治疗 1 个月后肝功能恢复正常。

2004 年, 意大利学者 Battinelli 等^[4]报道了 1 例 78 岁男性患者服用 Shou Wu Pian 用于治疗慢性前列腺腺炎 1 个月后

* 收稿日期: 2009-11-29

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金重点项目 (0920044); 国家自然科学基金资助项目 (30760312)

作者简介: 俞捷, 博士, 助理研究员。Tel: (0871) 5918033 E-mail: yujie_ynzyxy@gmail.com

* 通讯作者: 赵荣华 Tel: 13888074508 E-mail: kmzhaoronghua@hotmail.com